

## ENCAPSULATION OF ACTIVE SUBSTANCES IN STARCH

Publication number: JP4505418T

Publication date: 1992-09-24

Inventor: TOMKA IVAN (CH); SALA ROBERT (CH)

Applicant: F. HOFFMANN LA ROCHE AG

Application number: JP19910502181 19910124

Priority number(s): DE19904002257 19900126

INPADOC patent family: WO9111178; EP0468003; CA2050599

Abstract of corresponding document: CA2050599

: The encapsulating or coating carrier substance used for the encapsulation or coating of one or more active compounds in a or with a carrier substance is a mixture of essentially native starch and at least one agent at least partially swelling the starch and is mixed, for encapsulation or for coating, with the active compound and at least one emulsifier. During mixing, preferably at least one oily substance is additionally added to the swollen starch with the active compound, which substance is essentially unable to form a homogeneous mixture with the starch or whereby no phase mixing between the oil and the swollen starch takes place. The mixture of the swelling agent, the emulsifier, the oily substance and the native starch with the active compound is preferably carried out at elevated temperature in a mixing apparatus, such as a mixer, kneader or extruder.



-----  
Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide







## 1) Family number: 3129195 ( WO9111178A)

© PatBase |  **Title:** ENCAPSULATION OF ACTIVE SUBSTANCES IN STARCH**Abstract:**

Source: WO9111178A In order to encapsulate or coat one or more active substances with a material, a mixture is used as the encapsulating or coating material which consists of substantially natural starch and at least one agent which at least partly swells the starch and which, for the encapsulation or coating, is mixed with the active ingredient and at least one emulsifier. Preferably also added to the swollen starch plus active ingredient during mixing is at least one oily substance which substantially cannot form a homogeneous mixture or with which substantially no phase intermixing takes place between the oil and the swollen starch. Mixing the swelling agent, emulsifier, oily substance and natural starch with the active ingredient is preferably carried out at elevated temperature in a mixing device such as a mixer, kneader or extruder.

**International class (IPC 8):** A23L1/22 A61K47/36 A61K9/16 A61K9/36 A61K9/50  
B01J13/02 (Advanced/Invention);

A23L1/22 A61K47/36 A61K9/30 A61K9/50 B01J13/02 (Core/Invention)

**International class (IPC 1-7):** A01N25/26 A23L1/235 A61K31/375 A61K47/36 A61K9/36 A61K9/50  
A61K9/62 B01F17/42 B01F17/50 B01J13/02 B01J13/04 B01J2/30 C04B24/12 C04B24/20 C04B24/26  
C04B24/28 C07C215/08 C07C215/26 C07C31/22 C08B30/12 C09B67/08 C09D103/02 C11D17/00 C11D3/22  
C11D3/37

**European class:** A23L1/22B2 A61K47/36 A61K9/16H6F

Family:	Publication number	Publication date	Application number	Application date
	AT112164 E	19941015	AT19910901671T	19910124
	AU199170531 A1	19910821	AU19910070531	19910124
	AU633685 B2	19930204	AU19910070531	19910124
	CA2050599 AA	19910727	CA19912050599	19910124
	CN1055294 A	19911016	CN19911001244	19910126
	DE4002257 A1	19910801	DE19904002257	19900126
	DE4002257 C2	19920213	DE19904002257	19900126
	DE59103092 D1	19941103	DE19915003092	19910124
	DK0468003 T3	19950313	DK19910901671T	19910124
	EP0468003 A1	19920129	EP19910901671	19910124
	EP0468003 B1	19940928	EP19910901671	19910124
	ES2064078 T3	19950116	ES19910901671T	19910124
	JP4505418 T2	19920924	JP19910502181	19910124
	WO9111178 A1	19910808	WO1991CH00020	19910124

**Priority:** DE19904002257 19900126 WO1991CH00020 19910124 DE19915003092 19910124

**Cited documents:** EP0004587, DE2708513, US4707367, US4755397, US4576737, EP0051161, EP0106168, US4803195, US3582361, GB2021948, EP0281513, EP0327505, GB1376091,

**Assignee(s):** (std): BIOTEC BIOLOG NATURVERPACK ; TOMKA IVAN ; HOFFMANN LA ROCHE ; FLUNTERA AG ; TOMKA IVAN DR

**Assignee(s):** IVAN TOMKA ; F HOFFMANN LA ROCHE AG BASEL CH ; F HOFFMANN LA ROCHE AG ; BIO TEC BIOLOGISCHE NATURVERPACKUNGEN GMBH ; TOMKA IVAN DR LENZBURG CH

**Inventor(s):** (std): TOMKA IVAN DR ; TOMKA IVAN ; SALA ROBERT DIPL CHEM ; SALA ROBERT

**Inventor(s):** ROBERT SALA ; IVAN TOMKA ; SALA ROBERT CH 8032 ZUERICH CH ; SALA ROBERT DIPL CHEM ZUERICH CH ; TOMKA IVAN CH 1722 BOURGUILLON CH ; TOMKA IVAN DR CHEM LENZBURG CH

**Designated states:** AT AU BE CA CH DE DK ES FR GB GR IT JP KR LI LU NL SE US







<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;"><b>A61K 9/50, 47/36</b></p>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 91/11178</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 8. August 1991 (08.08.91)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/CH91/00020 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 24. Januar 1991 (24.01.91)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>P 40 02 257.9</span> <span>26. Januar 1990 (26.01.90)</span> <span>DE</span> </div> <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> FLUNTERA AG [CH/CH]; Gemsenstr. 9, CH-8006 Zürich (CH). F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstr. 124, CH-4002 Basel (CH).  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> TOMKA, Ivan [CH/CH]; Chalet Breiffeld, CH-1722 Bourguillon (CH).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> SALA, Robert [CH/CH]; Klosbachstr. 6, CH-8032 Zürich (CH).	<b>(74) Anwalt:</b> TROESCH SCHEIDEGGER WERNER AG; Siewerdstr. 95, CH-8050 Zürich (CH).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> ENCAPSULATION OF ACTIVE SUBSTANCES IN STARCH  <b>(54) Bezeichnung:</b> EINKAPSELUNG VON WIRKSTOFFEN MITTELS STÄRKE  <b>(57) Abstract</b> <p style="margin-top: 10px;">In order to encapsulate or coat one or more active substances with a material, a mixture is used as the encapsulating or coating material which consists of substantially natural starch and at least one agent which at least partly swells the starch and which, for the encapsulation or coating, is mixed with the active ingredient and at least one emulsifier. Preferably also added to the swollen starch plus active ingredient during mixing is at least one oily substance which substantially cannot form a homogeneous mixture or with which substantially no phase intermixing takes place between the oil and the swollen starch. Mixing the swelling agent, emulsifier, oily substance and natural starch with the active ingredient is preferably carried out at elevated temperature in a mixing device such as a mixer, kneader or extruder.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p style="margin-top: 10px;">Für das Einkapseln oder Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz wird als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird. Beim Mischen wird der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff weiter vorzugsweise mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt, der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann resp. wobei keine Phasendurchmischung zwischen dem Öl und der gequollenen Stärke stattfindet. Die Mischung des Quellmittels, des Emulgators, des ölartigen Stoffes, der nativen Stärke mit dem Wirkstoff erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur in einem Mischaggregat, wie Mischer, Kneeter oder Extruder.</p>		



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		



Einkapselung von Wirkstoffen mittels Stärke

Die vorliegende Erfindung befasst sich mit einem Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, mit einem eingekapselten oder beschichteten Wirkstoff, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist sowie mit Anwendungen der erfindungsgemässen Verfahren.

Das Vorlegen von Wirkstoffen, wie z.B. von Pharmazeutika, Klebstoffen, Riechstoffen, Waschmittelzusätzen, Farbstoffen, Betonzusätzen, Pestiziden usw., in einer weiterverarbeitbaren, einer weiterverwendbaren, transportierbaren, verkaufsfähigen usw. Form ist seit langem ein zentrales Problem. Insbesondere müssen Wirkstoffe vor Umgebungseinflüssen, wie Feuchtigkeit, UV-Strahlung, mechanischer Beanspruchung usw., geschützt werden und sollten gleichzeitig gut zu dosieren und praktisch in der Handhabung sein.

Eine Vielzahl von Prozessen, Verfahren und Techniken ist bekannt, um Wirkstoffe in einer handhabbaren Form vorzulegen, wie dies entsprechend der oben angeführten Problemstellung erforderlich ist.

Bekannt ist z.B. das Herstellen von Tabletten, wo im wesentlichen feste Wirkstoffe mittels eines Verfestigungsmittels in Tablettenform gepresst werden. Insbesondere für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe oder für die Feindosierung ist diese Handhabungsform ungeeignet.



Das Abpacken in kleine Beutel, beispielsweise bestehend aus Kunststoff, weist den Nachteil auf, dass die Verpackung bei Verwendung der Wirkstoffe, d.h. der Beutel, zunächst geöffnet werden muss, was insbesondere bei kleinen Beuteln sehr unpraktisch ist. Zudem entstehen Abfälle, falls der Beutel nicht mitverwendbar ist.

Von besonderem Interesse ist das Beschichten resp. Einkapseln von Wirkstoffen, wozu in letzterem Falle Kapseln oder Mikrokapseln hergestellt werden, welche mit dem Wirkstoff gefüllt werden. Die zur Herstellung dieser Kapseln resp. für deren Füllen üblichen Verfahren sind aber sehr aufwendig und teuer, so dass sie insbesondere bei relativ billigen Wirkstoffen kaum oder überhaupt nicht rentabel sind. Das Prinzip dieser Einkapselung ist bis heute im wesentlichen auf pharmazeutische Wirkstoffe reduziert, da diese Wirkstoffe relativ teuer sind und somit die Kosten des Einkapselungsprozesses nicht derart ins Gewicht fallen. Diese Technik ist auf vielfältige Art und Weise vorbeschrieben, wozu beispielsweise auf die nachfolgenden Schriften verwiesen wird.

In den EP-A-0 092 908, EP-PS-0 090 600, EP-A-0 118 240 und EP-A-0 304 401 wird die Herstellung von Kapseln mittels Spritzgiessens oder Tiefziehens beschrieben, wobei zur Herstellung der Kapseln hydrophile Polymere, wie Gelatine oder Stärke, vorgeschlagen werden, die für das Verarbeiten und die Herstellung der Kapseln mittels geeigneter Prozesse mindestens teilweise in thermoplastisch verarbeitbare Form gebracht werden. Es handelt sich hier ausschliesslich



um die Herstellung von Kapseln grösserer Art, welche erst nach deren Herstellung mit Wirksubstanzen gefüllt resp. verschlossen werden.

In der Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Vol. 9, John Wiley & Sons, S. 724 ff., sind verschiedene Verfahren und Anwendungen sowie eine Vielzahl von Literaturzitaten über Herstellverfahren für die Herstellung von Mikrokapseln beschrieben. Dabei wird ein Wirkstoff, wie z.B. ein aktives Agens, ein Kernmaterial, ein Füllstoff, ein Nucleid usw., durch ein Trägermaterial, eine Beschichtung, eine Membran usw., eingekapselt. Die Grösse dieser Mikrokapseln liegt zwischen 1 und 1000  $\mu\text{m}$ . Die wichtigsten Anwendungsgebiete liegen beim Herstellen von kohlenstoff-freien Kopierpapieren und bei der Mikroenkapsulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen.

Insbesondere die Verwendung der bis heute verwendeten Verfahren für die Mikroenkapsulierung ist in der Encyclopedia of Chemical Technology von Kirk-Othmer, 3rd Edition, Vol. 15, auf den S. 487 ff. ausführlich beschrieben. In diesem Literaturzitat sei vor allem auf das Literaturregister auf den S. 492 und 493 verwiesen.

Da die Herstellung von Mikrokapseln an sich in den beiden genannten Literaturzitaten ausreichend beschrieben ist und die verschiedenen Herstellverfahren mannigfaltig und umfangreich sind, wird auf eine detaillierte Beschreibung derselben verzichtet, womit der Inhalt dieser beiden Literaturzitate hiermit vollumfänglich als Bestandteil der vorliegenden Be-



schreibungseinleitung zu betrachten ist.

Alle die oben vorgeschlagenen Verfahren resp. Techniken zum Herstellen von Kapseln resp. Mikrokapseln haben den gewichtigen Nachteil, dass sie sehr teuer sind und somit nur im Zusammenhang mit teuren Wirkstoffen, wie beispielsweise pharmazeutischen Produkten, überhaupt diskutabel sind. Diese Aussage wird im Literaturzitat von Kirk-Othmer auf S. 491 im letzten Abschnitt weiter erhärtet, indem hier angeführt wird, dass sog. "large scale" industrielle Verwendung der Herstellung von Mikrokapseln infolge hoher Kosten limitiert ist und somit nur im pharmazeutischen Bereich, der Medizin und einigen Spezialmärkten Zukunftsperspektiven besitzt.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Methode zu entwickeln, gemäss welcher Wirkstoffe und Wirksubstanzen auf einfache und billige Art und Weise eingekapselt oder beschichtet werden können, wobei vorzugsweise die für die Einkapselung oder Beschichtung verwendete Trägersubstanz ein Material umfasst, das bei der Weiterverwendung der Wirksubstanz resp. des Wirkstoffes mitverwendet werden kann, so dass weder Abfallprodukte entstehen noch die Weiterverwendung der Wirksubstanz durch die Trägersubstanz negativ beeinflusst wird.

Diese Aufgabe wird mittels eines Verfahrens, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie insbesondere nach einem der Ansprüche 1 oder 18, gelöst.

Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Einkapselung



oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, indem als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

Dabei wird vorgeschlagen, dass das quellende Mittel mindestens eine Substanz umfasst, wie sie im kennzeichnenden Teil eines der Ansprüche 2 bis 5 oder 9 beschrieben ist.

Die Wahl des die Stärke anquellenden oder quellenden Mittels wird vorzugsweise derart gewählt, dass die zu enkapsulierende Wirksubstanz im quellenden Mittel schwach oder schwerlich löslich ist.

Entsprechend wird bei in Wasser gut löslichen Wirksubstanzen weiter vorgeschlagen, dass beim Mischen der im wesentlichen nativen Stärke mit dem die Stärke quellenden Mittel wenigstens teilweise Feuchtigkeit von der Stärke abgezogen wird.

Dabei kann es bevorzugt sein, dass die wenigstens teilweise gequollene Stärke bei der Einkapsulierung oder Beschichtung des Wirkstoffes weniger als 12Gew% Wasser enthält, wobei dies bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante des erfindungsgemässen Verfahrens bis zur weitgehendsten Wasserfreiheit der gequollenen Stärke führen kann.



Im weiteren ist es auch möglich, dass der Wirkstoff selbst wenigstens teilweise das die Stärke quellende Mittel darstellt oder aber im Quellmittel löslich ist.

Als geeignete Quellungs- resp. Anlösemittel der Stärke haben sich insbesondere Glycerin und Aminoalkohole herausgestellt, wie sie im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 5 beansprucht sind. Dabei kann es sich bei den Aminoalkoholen um Monomere wie auch um Oligomere der angeführten Aminoalkohole handeln. Insbesondere als geeignet hat sich beispielsweise Triäthanolamin erwiesen.

Wie gemäss der Erfindung vorgeschlagen wird, wird dem Gemisch aus nativer Stärke und dem quellenden Mittel weiter ein Emulgator zugesetzt. Durch die Grenzflächenaktivität reichert sich dieser Emulgator an der Oberfläche der aufgequollenen Stärke an und beeinflusst die Benetzung zwischen dem Wirkstoff und der gequollenen Stärke. Durch den Emulgator wird die vollständige Benetzung der gequollenen Stärke unterstützt, wodurch die Aufnahme der Wirksubstanz durch die Stärke resp. die Beschichtung der Wirksubstanz begünstigt wird. Vorzugsweise wird vorgeschlagen, bis zu ca. 4Gew%, bezogen auf die Gesamtmischung des Emulgators, zu verwenden.

Um weiter zu gewährleisten, dass die Quellmittel-Stärkephase nicht eine zusammenhängende homogene Masse bildet, wird weiter vorgeschlagen, dass beim Mischen der gequollenen Stärke mit der Wirksubstanz weiter mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt wird,



der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann, resp. wobei das Oel und die gequollene Stärke zwei getrennte Phasen bilden und die gequollenen Stärkekörner mit einem Oelfilm umhüllt sind oder im Oel dispergiert sind.

Bevorzugt wird vorgeschlagen, dass beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff bis zu 10Gew%, vorzugsweise 5 bis 10Gew%, bezogen auf die Gesamt Mischung, von einem ölartigen Stoff zugemischt wird, welcher sich nicht homogen mit der gequollenen Stärke mischen lässt. Dabei ist es wesentlich, dass der Wirkstoff einerseits in dieser öligen Phase nicht löslich ist, und zudem muss er durch die Quellmittel-Stärkephase besser benetzbar sein als durch die Oelphase, wodurch gewährleistet wird, dass die Stärke-Quellmittelphase den Wirkstoff umhüllt.

Ebenfalls, um die Bildung einer zusammenhängenden homogenen Masse zu verhindern, wird weiter vorgeschlagen, dass die native Stärke derart mindestens teilweise angequollen und mit dem Quellmittel gemischt wird, dass im wesentlichen eine Kornstruktur erhalten bleibt. Dies heisst beispielsweise, dass die Temperatur nicht derart hoch gewählt wird, dass die Körner aufgeschmolzen werden und eine homogene amorphe Stärkephase bilden. Andererseits darf die mechanische Beanspruchung der Körner (Scheren, Kneten, Mischen) nur so gross sein, dass der Wirkstoff in die Körner eingearbeitet wird, die Körner aber nicht zerstört werden. Die Strukturviskosität der Stärkekörner darf nicht eine untere Grenze unterschreiten, die in etwa bei einer Scherrate von  $100 \text{ sec}^{-1}$  bei ca. 20 Pa/sec



liegt. Die gequollenen Stärkekörner können dabei bereits erhöhte amorphe Struktur aufweisen, jedoch koagulieren die einzelnen Körner noch nicht, d.h. es entsteht noch keine homogene Schmelze. Die sog. partikuläre Phase der gequollenen Stärke muss erhalten bleiben.

So darf beispielsweise die Temperatur beim Mischen der einzelnen Komponenten bei Verwendung von 40% Glycerin als Quellmittel nicht über 170°C liegen.

Gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren wird weiter vorgeschlagen, dass bis zu 60Gew%, vorzugsweise 30 bis 50Gew% des Quellmittels zugesetzt wird. Damit wird gewährleistet, dass die ehemals harten nativen Körner der Stärke ausreichend aufgequollen werden und damit elastische Körner bilden, in welche sich leicht die verschiedenen Wirkstoffe einkneten lassen. Dabei ist die Wahl der Zusatzmenge des Quellmittels stark vom gewählten Quellmittel abhängig, womit selbstverständlich auch mit weniger als 30% zugesetztem Quellmittel, wie beispielsweise von Wasser, wirkungsvoll Wirksubstanzen eingekapselt werden können. Setzt man jedoch mehr als 60% eines Quellmittels zu, so werden die Körner zu weich, so dass sie schon bei kleiner mechanischer Beanspruchung zerplatzen und das körnige, pulverige Material zu einer kompakten Masse zusammenkleben kann.

Je nach den geforderten Eigenschaften des Endproduktes, wie auch aufgrund von möglichen toxischen Eigenschaften des Quellmittels, kann es gegebenenfalls von Vorteil sein, das Quellmittel nach der Einkapselung



resp. dem Beschichten wenigstens teilweise wieder abzuziehen.

Insbesondere bei der Verwendung von bis zu 10Gew% Zusatz eines ölartigen Stoffes liegt die Zusatzmenge des verwendeten Emulgators, vorzugsweise bei 1 bis 2Gew%, bezogen auf die Gesamtmischung.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz umfasst insbesondere das Mischen einer Mischung aus 20 bis 60Gew% eines Quellmittels zum Anquellen der nativen Stärke, vorzugsweise 30 bis 50Gew%, von 0,1 bis 4Gew% eines Emulgators, von 0 bis 10Gew% eines ölartigen Stoffes, und der Rest nativer Stärke in einem Mischaggregat, wie Mischer, Kneter oder Extruder, wobei das Mischen zusammen mit dem Wirkstoff, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, erfolgt, um so ein im wesentlichen homogenes Pulver zu erzeugen, welches den eingekapselten resp. beschichteten Wirkstoff enthält. Die mechanische Agitation im Mischer, Kneter oder Extruder bei erhöhter Temperatur erfolgt deshalb, weil der Benetzungs- und Sorptionsvorgang der gequollenen Stärke durch die Wirksubstanz infolge der hohen Viskosität der Stärke/Quellmittelphase ohne diese zusätzlichen Massnahmen nur sehr langsam erfolgt. Der Quellprozess ist auch bei Raumtemperatur durchführbar, wobei folgende Probleme auftauchen:

- Es dauert je nach Quellungsmittelgehalt bis zu 24 Stunden, bis alles Quellmittel eingezogen ist.



- Wegen schlechter Durchmischung ist die Homogenität des Produktes nicht gewährleistet (verschieden grosse Körner).

Dabei wird die Mischung zunächst auf eine Temperatur erwärmt, die unterhalb der Schmelztemperatur des Stärke/Quellmittelgemisches liegt. Anschliessend wird die Stärke mittels des Quellmittels mindestens teilweise gequollen, worauf unter Einwirkung der mechanischen Mischagitation die gequollene Stärke den Wirkstoff einhüllt resp. diesen durch Sorption aufnimmt, wobei der Emulgator und gegebenenfalls das Öl bewirken, dass statt einer zusammenhängenden Masse ein im wesentlichen homogenes Pulver entsteht.

Als Emulgatoren haben sich u.a. beispielsweise die nachfolgenden Substanzen als geeignet erwiesen:

- Lecithin,
- ein Polyoxyethylenderivat eines Sorbitanesters, wie beispielsweise Tween von der Firma ICI,
- ein Äthylenoxiderivat von Zucker oder Zuckerester, Zuckeralkohol und/oder Zuckeralkoholester.

Als ölartiger Stoff kann beispielsweise ein Triglycerid verwendet werden.

Die Dosierung der Trägersubstanz mit dem oder den Wirkstoffen erfolgt durch die Wahl der mittleren Korngrösse der verwendeten nativen Stärke und/oder dem Quellgrad der Stärke resp. dem Verhältnis von An-



teil Stärke zu quellendem Mittel. Wird beispielsweise von einem nativen Stärkekorn von Mais ausgegangen, dessen mittlere Korngrösse im Bereich von ca. 14  $\mu\text{m}$  liegt, so kann ein derartiges Stärkekorn wesentlich schwächer mit einer Wirksubstanz "gefüllt" werden als beispielsweise ein natives Stärkekorn der Kartoffel, deren mittlere Korngrösse im Bereich von ca. 35  $\mu\text{m}$  liegt. Generalisiert kann ausgesagt werden, dass, je grösser die mittlere Korngrösse der nativen Stärke ist, von welcher ausgegangen wird, um so mehr Wirkstoff bei gleicher Schutzwirkung beschichtet werden kann. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass grössere Körner wohl grössere Schutzwirkung aufweisen, jedoch die Gesamtmischung der enkapsulierten Wirksubstanzen weniger homogen ist.

Da die einmal enkapsulierten Wirksubstanzen nicht gemahlen werden können, ist es daher ebenfalls wichtig, über die Korngrösse der nativen Stärke, von welcher ausgegangen wird, die Partikelgrösse des schlussendlich enkapsulierten Wirkstoffes zu steuern.

Mittels der vorab beschriebenen erfindungsgemässen Verfahren wird ein eingekapselter oder beschichteter Wirkstoff hergestellt, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist, wobei die Trägersubstanz für die Einkapselung resp. Beschichtung im wesentlichen aus mindestens teilweise gequollener Stärke besteht.

Der eingekapselte oder beschichtete Wirkstoff zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass zu dessen Herstellung als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer



Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für die Beschichtung zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

Die vorab beschriebenen erfindungsgemässen Verfahren eignen sich insbesondere für das Einkapseln oder Beschichten von pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder für die Herstellung von Medikamenten oder medizinischen Indikationen.

Besonders interessant ist das erfindungsgemässe Verfahren zudem zum Einkapseln von wasserlöslichen oder mit Wasser mischbaren Substanzen, insbesondere wasserlösliche Vitamine und Zitronensäure.

Weiter eignen sich die Verfahren für die Einkapselung oder Beschichtung von Klebstoffen, Geschmacksstoffen, Riechstoffen, Waschmitteln, Pestiziden, Herbiziden, Farbstoffen, Kunstharzzusätzen, Baustoffadditiven, Betonzusätzen und/oder Reaktanden für die Beschichtung von kohlenstoff-freien Kopierpapieren.

Stellvertretend für diese Anwendungsbereiche sei speziell auf die Verwendung des erfindungsgemässen Verfahrens auf die Einkapselung von Betonzusätzen, wie Netzmittel, Aushärtungsregulatoren, Kunstharzzusätzen etc. verwiesen, deren Einsatz infolge ihres Vorliegens als hochviskose, zähe Flüssigkeiten schwierig ist. Dem trockenen Zement können sie nicht oder nicht dosierbar zugesetzt werden, und beim Zusetzen zum Nasszement wird ihre Reaktion sofort in Gang gesetzt.



Demgegenüber ist die trockene, pulverförmige Stärke/Wirkstoffmischung leicht dem trockenen Zement zumischbar, wobei sowohl Dosierung als auch anschließende Lagerung des Zementes während einer längeren Zeitperiode unproblematisch ist. Wirksam werden die Zusätze je erst beim Hinzufügen des Wassers.

An dieser Stelle sei auf die Literaturzitate in bezug auf die Herstellung und Verwendung von Mikrokapseln verwiesen, welche in der Beschreibungseinleitung als Stand der Technik angeführt worden sind und in welchen umfangreiche Anwendungen für Mikrokapseln angeführt sind. In diesem Zusammenhang sei weiter auf Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition, Vol. A 5, verwiesen, wo auf den S. 518 ff. ausführlich auf mögliche Additive bei der Herstellung von Beton verwiesen ist, für deren Einkapselung ebenfalls die vorab angeführten erfindungsgemässen Verfahren geeignet sind.

Anschliessend wird nun anhand der beigefügten 5 Beispiele der Einkapselung von Vitamin C die vorab beschriebene Erfindung näher erläutert.

#### Enkapsulierung von Vitamin C:

##### Beispiel 1:

4 kg native Kartoffelstärke werden mit 2,5 kg einer Mischung, bestehend aus den folgenden Komponenten:

- 77,6% Glycerin,



- 14 -

- 15,5% Triglycerin (Miglyol 812),
- 6,9% Emulgator (Tween 80 der Firma ICI),

mit einem Knetextruder (Firma Buss, Pratteln, Schweiz) während einer Stunde extrudiert. Der Wassergehalt der Stärke betrug dabei ca. 12%. Im Knetextruder wurden folgende Prozessbedingungen gewählt:

- Wellentemperatur 110°C,
- Heizzone 1: 113°C,
- Heizzone 2: 116°C,
- Heizzone 3: 122°C,
- Drehzahl: 140 Umdrehungen/min.,
- Leistungsaufnahme: 0,6 kw.

Als Produkt entstand ein flockiges, weisses Pulver, wobei unter dem Mikroskop deutlich einzelne Körner, welche mit Glycerin gequollen sind, zu erkennen sind.

Durch Homogenisieren im Knetter wird eine mittlere Teilchengrösse von ca. 100µm erreicht. Durch das verwendete Öl wird ein Zusammenkleben der Stärkepolymerkugeln verhindert. Als Polymer, bei welchem es sich im vorliegenden Beispiel um Kartoffelstärke handelt, können selbstverständlich auch andere Stärken verwendet werden.



Dem auf obige Weise erhaltenen Pulver wurde bei einem zweiten Durchgang im Knetter 20% Vitamin C zugegeben und mit den gleichen Parametern eingeknetet. Das Resultat ist ebenfalls unter dem Mikroskop gut zu sehen. Der grösste Teil der Vitamin C-Kristalle ist in den elastischen Körnern eingebettet. Wenn man beispielsweise die Körner flachdrückt, erkennt man unter dem Polarisationsmikroskop darin die eingebetteten Vitamin C-Kristalle.

In diese elastischen Körner können auch andere Wirkstoffe eingearbeitet werden. Einzige Bedingung ist, dass eine gewisse Affinität des Wirkstoffes zur polaren Glycerinstärke vorhanden sein muss, d.h. der Wirkstoff muss durch die Glycerinstärkemasse benetzbar sein.

#### Beispiel 2:

Gleiche Zusammensetzung wie unter 1), aber über Nacht stehengelassen (nicht extrudiert). 12 Stunden später hat man ebenfalls ein gequollenes Pulver, in welches Vitamin C eingeknetet wird. Dieser Versuch zeigt, dass die Erhöhung der Temperatur nur die Quellung beschleunigt, nicht aber Bedingung ist, dass die Quellung erfolgt. Das Vitamin C wird, wie im ersten Beispiel, mit dem Bussknetter eingearbeitet.

#### Beispiel 3:

In einem Brabender Laborknetter (70g-Batches) werden 40g Stärke (Wassergehalt: 12%) und 25g der Mischung von -Beispiel 1) ca. 2 Minuten geknetet und anschlie-



send 16g (20%) Vitamin C zugegeben und weitere 2 Minuten geknetet. Das Vitamin C wird zu über 90% in die Stärkekörner eingeknetet. Weitere Versuche mit 30% bzw. 40% Vitamin C zeigen ebenfalls positive Resultate, nur der Prozentsatz an nicht eingekapseltem Vitamin C steigt langsam an.

Beispiel 4:

16kg native Kartoffelstärke (Wassergehalt: 5%) werden mit 10,8kg der gleichen Mischung, wie oben in einem gleichläufigen Doppelwellenextruder bei 150°, gequollen. Diesem Pulver werden 20% Vitamin C in einem Taumelmischer zugegeben und anschliessend bei 140°C nochmals extrudiert, um das Vitamin C einzukneten.

Beispiel 5:

Gleiche Bedingungen wie unter Beispiel 4), nur in einem Schritt durchgeführt. Die Schneckenkonfiguration des Extruders wird so modifiziert, dass beim Einzug Stärke und Emulsion gemischt und zu Pulver gequollen werden und in der Mitte des Extruders direkt Vitamin C zugegeben wird. Am Schluss erhält man ein feines Pulver von eingekapseltem Vitamin C, welches nicht weiter nachbehandelt (Mahlen, Sieben usw.) werden muss.

Die oben angeführten Beispiele der Einkapselung von Vitamin C mittels Glycerin/Stärke dienen einzig der Erläuterung des erfindungsgemässen Verfahrens, welche selbstverständlich, wie in der Beschreibung ausführlich-offenbart, in verschiedenster Art und Weise ab-



geändert werden können.

So eignet sich das Verfahren auch zum Einkapseln anderer Vitamine, pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffen, wobei besonders interessant das Einkapseln oder Beschichten von resp. mit wasserlöslichen oder mit wassermischbaren Substanzen ist, wie insbesondere wasserlöslichen Vitaminen und u.a. mit Zitronensäure. Stellvertretend sind in nachfolgendem Beispiel 6 einige Wirksubstanzen gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren verarbeitet worden, wobei selbstverständlich die Liste möglicher Wirksubstanzen auf vielfältigste Weise erweiterbar ist.

Beispiel 6:

Wie oben erwähnt, wurden verschiedene Wirkstoffe in gequollene resp. thermoplastisch verarbeitbare Stärke, beinhaltend ca. 27% bis 30% Glycerin, eingearbeitet. Die praktische Durchführung erfolgte bei 140°C in einem sog. Brabender-Knetter, wobei analog den vorab beschriebenen Beispielen 70g-Batches eingesetzt wurden.

Als Wirkstoffe wurden verwendet Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>), Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>), Nicotinsäure, Methionin, Zitronensäure, Thiamin-NO<sub>3</sub> (Nitrat) und Lysin-HCl.

Grundsätzlich können die beschriebenen Wirkstoffe analog Vitamin C, wie im Beispiel 5 beschrieben, in die gequollene Stärke eingearbeitet werden, um ein feines Pulver von eingekapseltem Wirkstoff zu bilden.



Da sich die erwähnten Wirkstoffe, wie Füllstoffe bei technischen Polymeren, verhalten, ist auch ein Einextrudieren dieser Wirkstoffe in gequollene Stärkeschmelze möglich, wobei in der nachfolgenden Tabelle I die entsprechende Schmelze, die Fliessfähigkeit der Schmelze und die anschliessende Schneidbarkeit untersucht resp. aufgelistet sind.

Tabelle I

<u>Stoff</u>	<u>Gew%</u>	<u>Schmelze</u>	<u>Zersetzg.</u>	<u>Klebr.k.</u>	<u>Extr.</u>
	<u>Wirkst.</u>				
Riboflavin(B <sub>2</sub> )	20%	++,gelb	keine	tr,h,sp	++
Pyridoxin(B <sub>6</sub> )	30%	++	möglich	gummig	+
Nicotinsäure	20%	++,zäh	keine	tr,++	++
Methionin	20%	++,braun	möglich	tr,++	+
Zitronensäure	20%	++	keine	tr,++	++
Thiamin-NO <sub>3</sub>	20%	++,gelb	möglich	tr,++	+
Lysin-HCl	20%	gummi	keine	kl,+	+

Legende:

+ gut  
++ sehr gut

tr trocken

h hart

sp spröde

kl klebrig

Die in Tabelle I dargestellten Resultate haben insofern nur beschränkte Gültigkeit, da beim Einsatz von zusätzlichen Additiven in der Schmelze die Aussagen ganz anders aussehen können.



Wie bereits vorab in der Beschreibung erwähnt, ist das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur für die Beschichtung von medizinischen, kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoffen geeignet, sondern auch für das Einkapseln und Beschichten von Farbstoffadditiven, Lebensmittelzusätzen, Betonadditiven, Waschmitteladditiven usw.

Stellvertretend für diese fast unbeschränkte Gruppe von möglichen Additiven und Zusätzen soll nachfolgend die Erfindung beispielsweise anhand eines Lebensmittelzusatzes und von Betonadditiven näher erläutert werden.

#### Beispiel 7: Zitronenaroma

Bis zu 40Gew% Zitronenaroma werden kalt mit trockener Stärke geknetet. Die Zitronenaroma-Emulsion enthält sehr flüchtige Komponenten, welche bei Erhöhung der Temperatur verdampfen würden. Die Emulsion zieht innerhalb von 2 Min. in die Stärke ein, und es entsteht ein gelbes Pulver, das weniger intensiv nach Zitrone duftet als die Emulsion selbst. Wird das Pulver erwärmt, so fängt es sofort an zu kleben und bildet perlengraue Knollen.

Der Vorteil des so hergestellten Pulvers gegenüber der Emulsion selbst liegt darin, dass das Pulver sehr einfach weiterverarbeitet werden kann und vor allem sehr gut dosierbar ist. Die bisher benutzte Emulsion dagegen ist nicht stabil, und sie muss immer wieder angerührt werden. Zudem trocknet die Emulsion schnell aus und verliert das Aroma, wenn sie offen stehen ge-



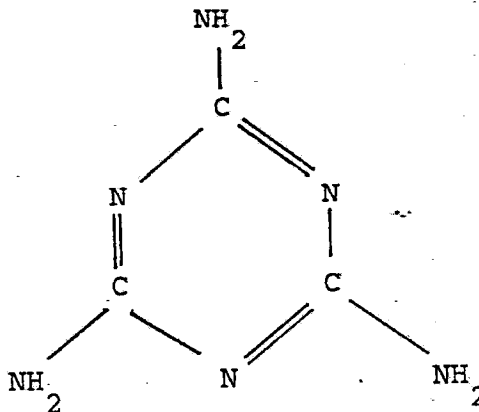
lassen wird. Demgegenüber verliert das Pulver das Zitronenaroma praktisch nicht.

Beispiel 8: Betonadditive

Bei den Betonadditiven handelt es sich meistens um hochviskose, zähflüssige Substanzen, die nur schlecht dosiert werden können und insbesondere dem trockenen Zement nicht homogen beigemischt werden können. Werden die Betonadditive erst dem bereits angemachten wässrigen Zement zugesetzt, so wird ihre Wirksamkeit sofort in Gang gesetzt, und der Zement muss unmittelbar verarbeitet werden.

Die im Zusammenhang mit dem erfindungsgemässen Verfahren untersuchten Betonadditive sind

- Rheobuild 1000, ein Naphtalinsulfonat (NA-Salz),  $\text{SO}_4^- \text{NA}$ ,
- Rheobuild 2000, ein Melaminderivat der nachfolgenden Formel:





- 21 -

wobei 1 oder 2  $-NH_2$  gegen  $-Cl$  oder  $-OH$  oder Alkyl ausgetauscht sein kann,

- Rheobuild SV 87056, eine Polykarboxyl-Verbindung auf der Basis von Polyacrylsäure-NA-Salz resp. ein Mischpolymer aus Acrylsäureestern und freien Acrylsäuren und deren NA-Salz,
- Beckopox EH 623, ein Aminepoxihärter, sowie
- Rütapox EH 4000, ein Epoxidharz.

Alle die angeführten Betonadditiv-Wirkstoffe sind Markenprodukte und erhältlich bei der Firma Master-builders Technologies Europe AG, Ifangstrasse 11 in 8952 Schlieren/CH.

Diese flüssigen Betonadditive lassen sich gut ohne zusätzliches Quellmittel, wie Glycerin oder Aminoäthanol, mit trockener Stärke kneten. Glycerin könnte im übrigen nicht verwendet werden wegen seiner Unverträglichkeit mit Beton. Offensichtlich bildet in den vorliegenden Fällen der Wirkstoff selbst auch noch das Quellmittel für das Anquellen der Stärke. Nach max. 2 Min., unter eventuellem Heizen, sind die Flüssigkeiten in der Stärke eingezogen, wobei dies gelegentlich unter Wärmeentwicklung geschehen kann.

Falls zusätzlich als Quellmittel Aminopropanol resp. Äthanol eingesetzt wird, sollte die Quellung kalt gestartet werden, damit die Stärke nicht verkleistert, oder aber es muss ein Emulgatoröl zugesetzt werden wie bei den vorab beschriebenen Beispielen in



bezug beispielsweise auf Vitamin C.

In der nachfolgenden Tabelle II sind die Wirkstoffe gemäss Beispiel 7 und 8 tabellarisch dargestellt, wobei ebenfalls deren Verhalten beim Quellen resp. Einziehen in die Stärke näher untersucht worden ist.

Tabelle II

<u>Art</u>	<u>Quellmittel f. Stärke</u>	<u>Löslich in Amino- ethanol</u>	<u>Mischgas- verhältn.</u>	<u>Prozess- beschrieb</u>
Zitronenaroma	ja, nur kalt (20°C)		30-40%	nur kalt geknetet
Rheobuild 1000	nein	ja	max.30%	heiss ge- knetet
Rheobuild 2000	ja, aber kalt		max.30%	heiss ge- knetet
Rheobuild SV 87056	ja, heizen ( $\approx 140^{\circ}\text{C}$ )	ja	max.30%	heiss ge- knetet
Beckopox EH 623	ja, gut	ja	20%	heiss ge- knetet
Rütapox EH 4000	ja	ja	20%	heiss ge- knetet

Die in den Beispielen 1 bis 8 beschriebenen Wirkstoffe stehen stellvertretend für eine fast unbegrenzte



Liste von möglichen Wirkstoffen und Substanzen, welche gemäss dem erfindungsgemässen Verfahren eingekapselt resp. beschichtet werden können. Auch das Einkapselungs- und Beschichtungsverfahren selbst kann in x-beliebiger Art und Weise abgeändert resp. modifiziert werden.

Wesentlich für das erfindungsgemässe Verfahren ist die Verwendung von nativer Stärke, eines die native Stärke mindestens teilweise anquellenden Quellmittels sowie unter Umständen eines Emulgators, wobei die Wirksubstanz durch die Quellmittel/Stärkephase benetzbar sein muss. Dabei ist es durchaus möglich, dass der Wirkstoff selbst als Quellmittel dient. Vorzugsweise wird weiter ein ölartiger Stoff verwendet.



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, dadurch gekennzeichnet, dass als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

2. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das quellende Mittel mindestens eine Substanz umfasst, deren Löslichkeitsparameter grösser als  $15 \text{ [cal } 1/2\text{cm}^{-3/2}]$  ist und die beim Mischen mit der Stärke deren Schmelzpunkt derart erniedrigt, dass die Schmelztemperatur der Stärke zusammen mit der Substanz unterhalb der Zersetzungstemperatur der Stärke liegt.

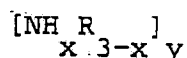
3. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das quellende Mittel im Gemisch zusammen mit der Stärke bei Temperaturen im Bereich nahe unterhalb des Schmelzpunktes des Gemisches einen Dampfdruck kleiner 1bar aufweist.

4. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das quellende Mittel im wesentlichen aus Glycerin gebildet wird.



- 25 -

5. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das quellende Mittel im wesentlichen aus mindestens einem Aminoalkohol der nachfolgenden Formel gebildet wird:



mit:  $x = 0, 1 \text{ oder } 2$

mindestens einem  $\text{R} = \text{R}_1\text{OH}, \text{R}_2\text{OH} \text{ und/oder } \text{R}_3\text{OH},$

wobei  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$  aliphatisch oder cyclo-aliphatisch, jedoch nicht aromatisch ist,

und mit  $y = 1, 2, 3 \dots 100$  mit einer Molmasse  $< 2000$ .

6. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass beim Mischen der im wesentlichen nativen Stärke mit dem die Stärke quellenden Mittel wenigstens teilweise Feuchtigkeit von der Stärke abgezogen wird.

7. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die wenigstens teilweise gequollene Stärke bei der Einkapselung oder Beschichtung des Wirkstoffes weniger als 12Gew% Wasser enthält.

8. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 7, da-



durch gekennzeichnet, dass die wenigstens teilweise gequollene Stärke im wesentlichen wasserfrei ist.

9. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das quellende Mittel im wesentlichen Wasser ist.

10. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Wirkstoffe wenigstens teilweise das die Stärke quellende Mittel bildet resp. bilden.

11. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu ca. 4Gew%, bezogen auf die Gesamtmischung, des Emulgators verwendet wird.

12. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff weiter mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt wird, der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann, resp. wobei das Öl und die gequollene Stärke zwei getrennte Phasen bilden und die gequollenen Stärketeilchen individuell mit mindestens einem Ölfilm umhüllt sind oder in der Ölphase dispergiert sind.

13. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 12, da-



durch gekennzeichnet, dass beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff bis zu 10Gew%, vorzugsweise 5 bis 10Gew%, bezogen auf die Gesamtmischung, von einem ölartigen Stoff zugemischt wird, welcher sich nicht homogen mit der gequollenen Stärke mischen lässt.

14. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die native Stärke derart mindestens teilweise angequollen und mit dem Quellmittel gemischt wird, dass im wesentlichen eine Kornstruktur erhalten bleibt.

15. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass bis zu 60Gew%, vorzugsweise 30 bis 50Gew%, des Quellmittels zugesetzt wird.

16. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Quellmittel nach der Einkapselung resp. dem Beschichten wenigstens teilweise wieder abgezogen wird.

17. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass 1 bis 2Gew%, bezogen auf die Gesamtmischung, des Emulgators verwendet wird.

18. Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, vorzugsweise nach mindestens ei-



nem der Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung aus:

- 20 bis 60Gew% eines Quellmittels zum Anquellen der nativen Stärke, vorzugsweise 30 bis 50Gew%,
- 0,1 bis 4Gew% eines Emulgators,
- 0 bis 10Gew% eines ölartigen Stoffes und
- der Rest native Stärke

in einem Mischaggregat, wie Mischer, Knetter oder Extruder, zusammen mit dem Wirkstoff, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, gemischt wird, um ein im wesentlichen homogenes Pulver zu erzeugen, welches den eingekapselten resp. beschichteten Wirkstoff enthält.

19. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Mischung zunächst auf eine Temperatur erwärmt wird, die unterhalb der Schmelztemperatur des Stärke/Quellmittelgemisches liegt, anschliessend die Stärke mittels des Quellmittels mindestens teilweise gequollen wird, worauf unter Einwirkung der mechanischen Mischagitation die gequollene Stärke den Wirkstoff einhüllt resp. diesen durch Sorption aufnimmt, wobei der Emulgator und gegebenenfalls das Öl bewirken, dass statt einer zusammenhängenden Masse ein im wesentlichen homogenes Pulver entsteht.

20. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 11 bis 19,



dadurch gekennzeichnet, dass als Emulgator mindestens eine der nachfolgenden Substanzen gewählt wird:

- Lecithin,
- ein Polyoxyethylenderivat eines Sorbitanesters (Tween =  $\textcircled{R}$  von ICI),
- ein Aethylenoxiddervivat von Zucker oder Zucker-ester, Zuckeralkohol und/oder Zuckeralkoholester.

21. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass als ölartiger Stoff im wesentlichen mindestens ein Triglycerid verwendet wird.

22. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierung der Träger-substanz mit dem oder den Wirkstoffen durch die Wahl der mittleren Korngrösse der verwendeten nativen Stärke und/oder den Quellgrad der Stärke resp. dem Verhältnis Anteil Stärke zu quellendem Mittel im Gemisch eingestellt wird.

23. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Partikelgrösse der eingekapselten Wirkstoffe durch die Wahl der mittleren Korngrösse der verwendeten nativen Stärke eingestellt wird.



24. Einkapselter oder beschichteter Wirkstoff, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägersubstanz für die Einkapselung resp. Beschichtung im wesentlichen aus mindestens teilweise gequollener Stärke besteht.

25. Einkapselter oder beschichteter Wirkstoff, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass zu dessen Herstellung als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

26. Einkapselter oder beschichteter Wirkstoff, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff eine wasserlösliche oder mit Wasser mischbare Substanz ist, wie insbesondere ein wasserlösliches Vitamin oder Zitronensäure.

27. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 23 für das Einkapseln oder Beschichten von pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffen und/oder für die Herstellung von Medikamenten oder medizinischen Indikationen.

28. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 23 für das Einkapseln oder Beschichten von in Wasser löslichen oder mit Wasser mischbaren Substan-



zen, wie insbesondere wasserlöslichen Vitaminen und/oder Zitronensäure.

29. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 23 für die Einkapselung oder Beschichtung von Klebstoffen, Geschmacksstoffen, Riechstoffen, Waschmitteln, Pestiziden, Herbiziden, Farbstoffen, Kunstharzzusätzen, Baustoffadditiven, Betonzusätzen und/oder Reaktanden für die Beschichtung von kohlenstofffreien Kopierpapieren.

30. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 23 für die Einkapselung oder Beschichtung von zähflüssigen, hochviskosen Flüssigkeiten und/oder Emulsionen, wie Aromastoffen, Farbstoffzusätzen, Kunstharzzusätzen, Baustoffadditiven, Betonzusätzen etc., insbesondere für die Verbesserung ihrer Verarbeitbarkeit resp. Dosierbarkeit.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/CH 91/00020

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 9/50, A 61 K 47/36		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *</b>		
Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	DE, A, 2708513 (BOEHRINGER) 31 August 1978 see claims --	1, 4, 9, 24, . 27, 29
A	EP, A, 0281513 (ZYMA) 7 September 1988 see claims 1-8, 11, 16 --	1, 9, 24, 27
A	GB, A, 2021948 (SPEYWOOD) 12 December 1979 see claims 1-3, 7; page 1, lines 52-54 --	1, 9, 24, 27, 29
A	US, A, 4755397 (J. EDEN) 5 July 1988 see claims 1, 2; column 2, lines 13-18 -----	1, 9, 24, 27 29, 30
<p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
12 April 1991 (12.04.91)		23 May 1991 (23.05.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

CH 9100020  
SA 43605

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 29/04/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2708513	31-08-78	None	
EP-A- 0281513	07-09-88	AU-A- 1119488	04-08-88
		JP-A- 63196511	15-08-88
		US-A- 4882169	21-11-89
		ZA-A- 8800726	03-08-88
GB-A- 2021948	12-12-79	None	
US-A- 4755397	05-07-88	None	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 91/00020

<b>I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup> Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 9/50, A 61 K 47/36																				
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b> <div style="text-align: right; font-size: small;">Recherchierter Mindestprüfstoff<sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%; border: none;">Klassifikationssystem</td> <td style="border: none;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.<sup>5</sup></td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: x-small; margin-top: 5px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup></div>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K														
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole																			
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K																			
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%; font-size: x-small;">Art*</th> <th style="width: 75%; font-size: x-small;">Kennzeichnung der Veröffentlichung<sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile<sup>12</sup></th> <th style="width: 20%; font-size: x-small;">Betr. Anspruch Nr.<sup>13</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>DE, A, 2708513 (BOEHRINGER) 31. August 1978 siehe Ansprüche</td> <td style="text-align: center;">1, 4, 9, 24, 27, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>EP, A, 0281513 (ZYMA) 7. September 1988 siehe Ansprüche 1-8, 11, 16</td> <td style="text-align: center;">1, 9, 24, 27</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>GB, A, 2021948 (SPEYWOOD) 12. Dezember 1979 siehe Ansprüche 1-3, 7; Seite 1, Zeilen 52-54</td> <td style="text-align: center;">1, 9, 24, 27, 29</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US, A, 4755397 (J. EDEN) 5. Juli 1988 siehe Ansprüche 1, 2; Spalte 2, Zeilen 13-18</td> <td style="text-align: center;">1, 9, 24, 27, 29, 30</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; padding-top: 10px;">-----</td> </tr> </tbody> </table> <div style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>	A	DE, A, 2708513 (BOEHRINGER) 31. August 1978 siehe Ansprüche	1, 4, 9, 24, 27, 29	A	EP, A, 0281513 (ZYMA) 7. September 1988 siehe Ansprüche 1-8, 11, 16	1, 9, 24, 27	A	GB, A, 2021948 (SPEYWOOD) 12. Dezember 1979 siehe Ansprüche 1-3, 7; Seite 1, Zeilen 52-54	1, 9, 24, 27, 29	A	US, A, 4755397 (J. EDEN) 5. Juli 1988 siehe Ansprüche 1, 2; Spalte 2, Zeilen 13-18	1, 9, 24, 27, 29, 30	-----		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>																		
A	DE, A, 2708513 (BOEHRINGER) 31. August 1978 siehe Ansprüche	1, 4, 9, 24, 27, 29																		
A	EP, A, 0281513 (ZYMA) 7. September 1988 siehe Ansprüche 1-8, 11, 16	1, 9, 24, 27																		
A	GB, A, 2021948 (SPEYWOOD) 12. Dezember 1979 siehe Ansprüche 1-3, 7; Seite 1, Zeilen 52-54	1, 9, 24, 27, 29																		
A	US, A, 4755397 (J. EDEN) 5. Juli 1988 siehe Ansprüche 1, 2; Spalte 2, Zeilen 13-18	1, 9, 24, 27, 29, 30																		
-----																				
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">           Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <b>12. April 1991</b> </td> <td style="width: 50%; border: none;">           Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">23 MAY 1991</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: none;">           Internationale Recherchenbehörde  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="border: none;">           Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten  <div style="text-align: right;">   <b>MISS T. TAZELAAR</b> </div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <b>12. April 1991</b>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">23 MAY 1991</div>	Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right;">   <b>MISS T. TAZELAAR</b> </div>														
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche <b>12. April 1991</b>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts <div style="text-align: right; font-size: large; font-weight: bold;">23 MAY 1991</div>																			
Internationale Recherchenbehörde <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten <div style="text-align: right;">   <b>MISS T. TAZELAAR</b> </div>																			



# ANHANG-ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

CH 9100020  
SA 43605

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29/04/91  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2708513	31-08-78	Keine	
EP-A- 0281513	07-09-88	AU-A- 1119488	04-08-88
		JP-A- 63196511	15-08-88
		US-A- 4882169	21-11-89
		ZA-A- 8800726	03-08-88
GB-A- 2021948	12-12-79	Keine	
US-A- 4755397	05-07-88	Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82



